

Магнитно-резонансная спектроскопия нейрометаболитов в гиппокампе у агрессивных и ручных самцов крыс

Р.Г. Гулевич, А.Е. Акулов, С.Г. Шихевич, Р.В. Кожемякина, И.З. Плюснина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Методом ^1H магнитно-резонансной спектроскопии исследовали спектр основных метаболитов в дорзальной области гиппокампа у взрослых самцов крыс после длительного отбора на усиление и отсутствие агрессивно-оборонительных реакций по отношению к человеку, а также у неселекционируемых крыс, разводимых в условиях вивария. Показано, что у ручных и неселекционированных самцов проценты всех исследуемых нейрометаболитов (от общего количества) достоверно не отличаются, тогда как по отдельным метаболитам найдены различия между агрессивными и ручными или между агрессивными и неселекционированными животными. У ручных самцов процент ГАМК, N-ацетиласпартата и компонентов, содержащих холин, выше, а фосфорилэтанолamina, наоборот, ниже, чем у агрессивных. Возможно, у ручных крыс из-за повышенного содержания ГАМК, одного из основных тормозных нейромедиаторов мозга, понижена интенсивность процесса возбуждения, в отличие от агрессивных. У агрессивных животных процент глутамина, аспартата, фосфорилэтанолamina и лактата выше, а NAA и креатинина с фосфокреатинином, наоборот, ниже, чем у неселекционированных. Повышенный процент аспартата, одного из основных транмиттеров возбуждения в мозге, у агрессивных крыс также может способствовать более интенсивному процессу возбуждения, по сравнению с неселекционированными, в то время как более высокий уровень глутамина у крыс с агрессивным поведением относительно неселекционированных может быть показателем метаболического нарушения в цикле глутамат – глутамин, связывающем нейрональные и глиальные клетки, а также понижения активности глутамины, расщепляющей глутамин до глутаминовой кислоты (предшественника ГАМК) и аммиака. Понижение процента NAA наряду с повышением процента глутамина у агрессивных крыс может свидетельствовать об ухудшении энергетического метаболизма относительно неселекционированных животных. Найденные различия по содержанию нейрометаболитов в гиппокампе у неселекционированных и длительно селекционированных на агрессивное поведение крыс позволяют предполагать существование различных нейробиологических механизмов проявления агрессивности у этих животных.

Ключевые слова: ^1H магнитно-резонансная спектроскопия; агрессия; крысы; ГАМК; гиппокамп; N-ацетиласпартат; селекция.

Proton magnetic resonance spectroscopy of neurometabolites in the hippocampi of aggressive and tame male rats

R.G. Gulevich, A.E. Akulov, S.G. Shikhevich, R.V. Kozhemyakina, I.Z. Plyusnina

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

Proportions of major neurometabolites with regard to their total amount in the dorsal region of hippocampus were studied in adult male rats of populations selected for long for increase and absence of aggressive-fearful response to humans and in unselected vivarium-kept rats by ^1H magnetic resonance spectrometry. Tame and unselected males showed no significant differences in the proportions of any neurometabolites studied. Differences in the proportions of some neurometabolites were found in aggressive vs. tame and in aggressive vs. unselected animals. Tame animals showed higher proportions of GABA, N-acetylaspartate (NAA), and choline derivatives and a lower proportion of phosphorylethanolamine than aggressive ones. It is likely that the elevated content of GABA, one of the main inhibitory neurotransmitters in the brain, lowers excitation intensity in tame pups in comparison to aggressive ones. In comparison to unselected animals, aggressive rats demonstrated higher proportions of glutamine, aspartate, phosphorylethanolamine, and lactate and lower proportions of NAA and creatinine + phosphocreatinine. Aspartate is one of the main excitement transmitter, and its elevated proportion in the brain of aggressive rats may favor more intense excitation than in unselected rats. In contrast, the elevated proportion of glutamine in aggressive rats vs. tame rats may be indicative of (1) a metabolic disturbance in the glutamate – glutamine cycle, which links neural and glial cells, and (2) decrease in the activity of glutaminase, the enzyme converting glutamine to glutamate (GABA precursor). The reduced NAA proportion together with the elevated proportion of glutamine in aggressive rats point to impaired energy metabolism in comparison to unselected animals. The differences in neurometabolite patterns between hippocampi of male rats of the unselected and aggressive populations suggest the existence

of different neurobiological mechanisms governing aggression manifestation.

Key words: proton magnetic resonance spectroscopy; aggression; rats; GABA; hippocampus; N-acetylaspartate; selection.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ?

Гулевич Р.Г., Акулов А.Е., Шихевич С.Г., Кожемякина Р.В., Плюснина И.З. Магнитно-резонансная спектроскопия нейрометаболитов в гиппокампе у агрессивных и ручных самцов крыс. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(4):432-438. DOI 10.18699/VJ15.057

HOW TO CITE THIS ARTICLE?

Gulevich R.G., Akulov A.E., Shikhevich S.G., Kozhemyakina R.V., Plyusnina I.Z. Proton magnetic resonance spectroscopy of neurometabolites in the hippocampi of aggressive and tame male rats. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii – Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015;19(4):432-438. DOI 10.18699/VJ15.057

Известно, что комплекс миндалина–гиппокамп участвует в процессе переработки раздражителей и особенно тех, которые содержат негативные эмоции, например, такие как страх и угроза (Yang et al., 2008). У антисоциальных индивидуумов функциональные нарушения в этом районе мозга могут быть связаны с ухудшением эмоционального состояния (Raine, Yang, 2006). Показано участие комплекса миндалина–гиппокамп в регуляции агрессивного поведения (Gregg, Siegel, 2001). Кроме того, гиппокамп служит важным гомеостатическим регулятором гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), осуществляющим отрицательную связь через минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы (Wintermantel et al., 2005).

В последнее время появляются новые данные о молекулярных механизмах, которые позволяют предполагать участие гиппокампа в торможении агрессии (Kohl et al., 2013). Так, повышение в дорзальном гиппокампе крыс экспрессии нейрוליгина 2 (nlgn2), молекул клеточной адгезии, локализованных в постсинаптической мембране ингибиторных ГАМКергических синапсов и опосредующих их формирование и функционирование, вызывает ослабление агрессивности и повышение в нейрональных терминалях количества мРНК гена *GAD65*, кодирующего глутаматдекарбоксилазу (Kohl et al., 2013). Этот фермент, в свою очередь, участвует в синтезе гамма-амино-масляной кислоты (ГАМК), одного из основных тормозных нейромедиаторов мозга. Авторы считают, что нейрוליгин 2 в гиппокампе поддерживает баланс между процессами возбуждения–торможения в мозге, а также в модуляции социального и эмоционального поведения.

С помощью метода магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) оценивают широкий спектр нейрометаболитов в различных отделах мозга в норме и патологии у человека (Хоружик, 2007; Suzuki et al., 2010), а также до и после применяемой терапии (Huang et al., 2010). Например, при аутизме отмечают не только повышение холина и креатинина+фосфокреатинина (Кр+ФКр) в гиппокампе по сравнению с контролем, но и положительную корреляцию между их концентрациями и баллами агрессии, оцениваемыми по специальному опроснику (Suzuki et al., 2010). Наряду с этими работами, исследования на модельных животных более перспективны для понимания нейробиологических механизмов формирования поведения.

В ИЦиГ СО РАН в течение многих лет проводится эксперимент по селекции серых крыс на отсутствие и усиление агрессивно-оборонительной реакции на человека

или, соответственно, на ручное и агрессивное поведение (Plyusnina, Oskina, 1997). Показано, что отбор сопровождается изменением широкого спектра физиологических и поведенческих параметров (Naumenko et al., 1989; Оськина и др., 2008; Albert et al., 2008). У ручных животных, в частности, отмечали понижение функциональной активности ГГНС на фоне повышения экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора в гиппокампе (Гербек и др., 2010), а также ослабление внутривидовой агрессии, наблюдаемое в тесте «резидент–интродер» по сравнению с агрессивными и неселекционируемыми (Плюснина, Соловьева, 2010; Plyusnina et al., 2011). Можно было предполагать, что длительный отбор серых крыс по поведению в двух направлениях будет вызывать изменения в содержании некоторых нейрометаболитов в гиппокампе.

Целью данной работы было исследование влияния отбора по поведению на основные нейрометаболиты в гиппокампе у взрослых ручных, агрессивных и неселекционированных крыс.

Материалы и методы

Экспериментальные животные

Исследования проводили на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН (RFMEFI61914X0005 и RFMEFI62114X0010) на трехмесячных самцах серых крыс (*Rattus norvegicus*) из двух уникальных популяций, селекционируемых в Институте цитологии и генетики СО РАН в течение 78 поколений на усиление (агрессивные) или на отсутствие (ручные) агрессивно-оборонительных реакций по отношению к человеку. Критерием отбора служили условные единицы (баллы) поведенческой реакции на руку человека в перчатке (рис. 1). В качестве контрольных, неселекционируемых, животных использовали диких крыс, которых разводили в условиях вивария в течение 7–8 поколений. Животных содержали в стандартных клетках (50×40×30 см) по 4 самца в условиях естественного фотопериода и свободного доступа к воде и пище.

Магнитно-резонансная спектроскопия дорзальной области гиппокампа

Измерения проводили на горизонтальном томографе с напряженностью магнитного поля 11.7 Тесла (Bruker, BioSpec 117/16 USR, Германия). За 15 мин до проведения процедуры крыс наркотизировали внутривенным введением 10 % тиопентала (0,1 мл на 100 г веса тела).

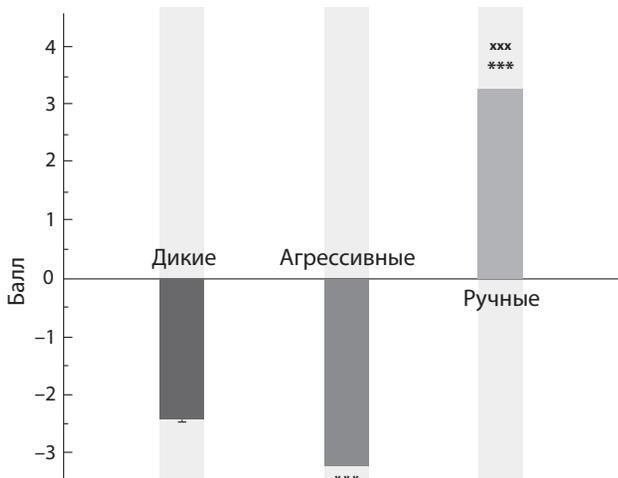


Рис. 1. Средние баллы поведенческой реакции у неселекционируемых, ручных и агрессивных крыс в тесте «на перчатку». *** $p < 0,001$ по сравнению с дикими; xxx $p < 0,001$ по сравнению с агрессивными животными.

Для правильного позиционирования спектроскопических вокселей, размер которых составлял $2 \times 3 \times 2,5$ мм, были использованы изображения МРТ этих животных. Исследуемая область гиппокампа показана на рис. 2. Все протонные спектры получены с помощью одновоксельной спектроскопии методом STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode Spectroscopy). Перед каждым спектроскопическим измерением проводили настройку однородности магнитного поля в пределах выбранного вокселя с помощью методики FastMap. Для обработки экспериментальных спектров МРС была разработана специализированная компьютерная программа. Принцип работы программы подробно описан в статье М.П. Мошкина с соавт. (Moshkin et al., 2014). Полученные спектры содержали пики следующих соединений: мио-инозитол, Кр+ФКр, глутамат, глутамин, таурин, холиновые компоненты, аспаргат, N-ацетиласпаргат (НАА), ГАМК, лактат, аланин, фосфорилэтанолламин. Оценивали содержание (у.е.) и процент этих метаболитов от их общего количества. В каждой группе было по 8 самцов крыс.

Статистическая обработка

Все значения исследуемых параметров представлены в виде средних и ошибок средних ($M \pm m$). Влияние генотипа на введенные характеристики тестируемых особей определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Достоверность различий между группами тестируемых животных оценивали с помощью post hoc-тестов (Fisher LSD).

Результаты

Обнаружено влияние популяционной принадлежности животного на относительное содержание 6 из 12 исследуемых нейрометаболитов в дорзальном гиппокампе: НАА $F_{2,21} = 6,45, p < 0,01$; ГАМК $F_{2,21} = 3,80, p < 0,05$; аспартата $F_{2,21} = 4,60, p < 0,05$; Кр+ФКр $F_{2,43} = 5,75, p < 0,05$;

глутамина $F_{2,21} = 4,01, p < 0,05$ и фосфорилэтанолламина $F_{2,21} = 5,10, p < 0,05$ (рис. 3). При этом процент аланина, холина, глутамата, мио-инозитола, таурина, лактата, а также глутамата и глутамина был статистически одинаковым у крыс из разных селекционных групп (популяций).

Следует отметить, что содержание всех исследуемых нейрометаболитов достоверно не отличается у ручных и неселекционированных самцов, тогда как отмечаются различия у агрессивных и ручных самцов по НАА, ГАМК, фосфорилэтанолламину и компонентам, содержащим холин, а также у агрессивных и неселекционированных по НАА, аспартату, Кр+ФКр, глутамину, фосфорилэтанолламину и лактату (рис. 3). У агрессивных крыс отмечается более низкий процент ГАМК, НАА и содержащих холин компонентов, но более высокий процент фосфорилэтанолламина по сравнению с ручными ($p < 0,05$). Для агрессивных самцов характерны максимальные значения глутамина, которые достоверно превосходят соответствующие показатели у неселекционированных крыс ($p < 0,05$), хотя процент НАА в гиппокампе у агрессивных самцов ниже, чем у неселекционированных ($p < 0,01$), тогда как по содержанию аспартата (предшественнику НАА), наоборот, агрессивные самцы превосходят неселекционированных ($p < 0,05$). Процент Кр+ФКр у агрессивных самцов ниже, а фосфорилэтанолламина выше, чем у неселекционированных ($p < 0,01, p < 0,05$ соответственно). Процент лактата у агрессивных крыс выше, чем у неселекционированных ($p < 0,05$).

Обсуждение

Из полученных данных следует, что в гиппокампе у агрессивных крыс понижено содержание одного из основных тормозных нейромедиаторов мозга – ГАМК, по сравнению с ручными. Ранее было показано, что с помощью фармакологических препаратов, влияющих на ГАМК-систему, можно изменять агрессивное поведение у мышей (Fish et al., 2002) и человека (Lievig et al., 2008). Согласно недавно опубликованным данным, повышение экспрессии нейролигина 2 в дорзальном гиппокампе самцов крыс линии Wistar, о котором уже упоминалось, вызывало повышение в нем количества мРНК гена *GAD65*, кодирующего глутаматдекарбоксилазу, участвующую в синтезе ГАМК, что сочеталось с ослаблением агрессивности (Kohl et al., 2013). В связи с этим возможна зависимость между процессом синтеза ГАМК и агрессивностью, что согласуется с полученными нами данными. По мнению авторов вышеприведенного исследования, нейролигин 2 в гиппокампе участвует в поддержании баланса между процессами возбуждения и торможения в мозге (Kohl et al., 2013). По-видимому, у агрессивных крыс в балансе этих процессов преобладает возбуждение из-за пониженного уровня ГАМК в гиппокампе, по сравнению с ручными.

Вместе с тем наши коллеги из Германии с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии не нашли достоверных различий в концентрации ГАМК в гиппокампе у ручных и агрессивных крыс (Albert et al., 2008). В обоих исследованиях измеряли суммарное содержание ГАМК в синапсах и нейронах, а несогласованность результатов может объясняться особенностями используемых методов измерения. МРС позволяет регистрировать

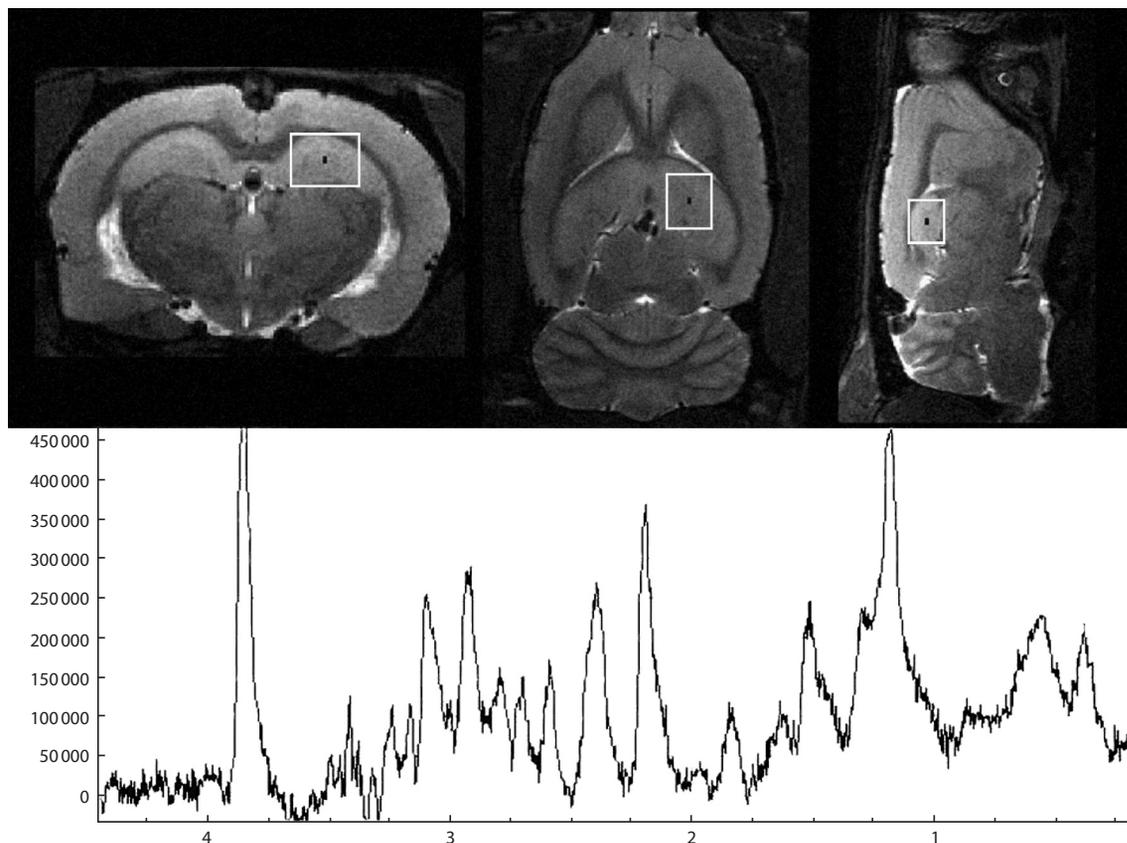


Рис. 2. Область регистрации спектров нейрометаболитов в гиппокампе крыс (верхний ряд представлен тремя ортогональными плоскостями головного мозга) и пример ^1H спектра (нижний ряд).

прижизненное содержание с предварительным введением снотворного тиопентала, тогда как методом высокоэффективной жидкостной хроматографии результаты получают после анестезии с CO_2 , цервикальной дислокации, хранения образцов тканей на -80°C , их последующей гомогенизации и экстракции ГАМК из образцов тканей. Кроме того, МРС проводили не по всему гиппокампу, а только по его дорзальной области, не касаясь темпоральной (рис. 2), тогда как для хроматографии брали весь объем гиппокампа (области CA1–CA3 и зубчатой извилины). Остается неисследованным вопрос об однородности распределения метаболитов по разным районам гиппокампа. Хотя, как было показано на грызунах, септальный и темпоральный районы не только имеют разное функциональное значение (Tanti, Belzung, 2013), но и отличаются по интенсивности нейрогенеза: в темпоральном районе количество профилирующих клеток и молодых нейронов меньше, чем в септальном (Jinno, 2011).

Если процент ГАМК в гиппокампе у агрессивных самцов ниже, чем у ручных самцов, то по аспартату агрессивные превосходят и ручных (на уровне тенденции), и неселекционированных животных ($p < 0,05$, рис. 3). Поскольку аспартат считают одним из основных транмиттеров возбуждения в мозге (Dingledine, McBain, 1999), то можно думать, что повышенный процент его в гиппокампе у агрессивных крыс также способствует

более интенсивному процессу возбуждения, чем у неселекционированных и ручных.

У агрессивных крыс отмечали более высокий процент глутамин, чем у неселекционированных ($p < 0,05$) и ручных. Известно, что глутамин синтезируется в глиальных клетках, затем транспортируется в нервные окончания и трансформируется в глутамат (Govindaraju et al., 2000). У трансгенных мышей с болезнью Хантингтона наряду с понижением NAA в мозге также отмечали повышение глутамин, что может свидетельствовать о метаболических нарушениях в цикле глутамат–глутамин, связывающем нейрональные и глиальные клетки, а также о понижении активности глутамины, расщепляющей глутамин до глутаминовой кислоты (предшественника ГАМК) и аммиака (Jenkins et al., 2000). Возможно, по этим же причинам повышен процент глутамин в гиппокампе у самцов крыс с агрессивным поведением по сравнению с неселекционированными.

В гиппокампе у агрессивных крыс отмечали понижение содержания NAA, по сравнению с ручными и неселекционированными. Этот метаболит считается маркером нейронального здоровья, поскольку понижение его уровня сопутствует старению, а также дисфункции и гибели нейронов в случае некоторых заболеваний или повреждений головного мозга (Moffett et al., 2007; Oberg et al., 2008). У пациентов с неоднократным проявлением

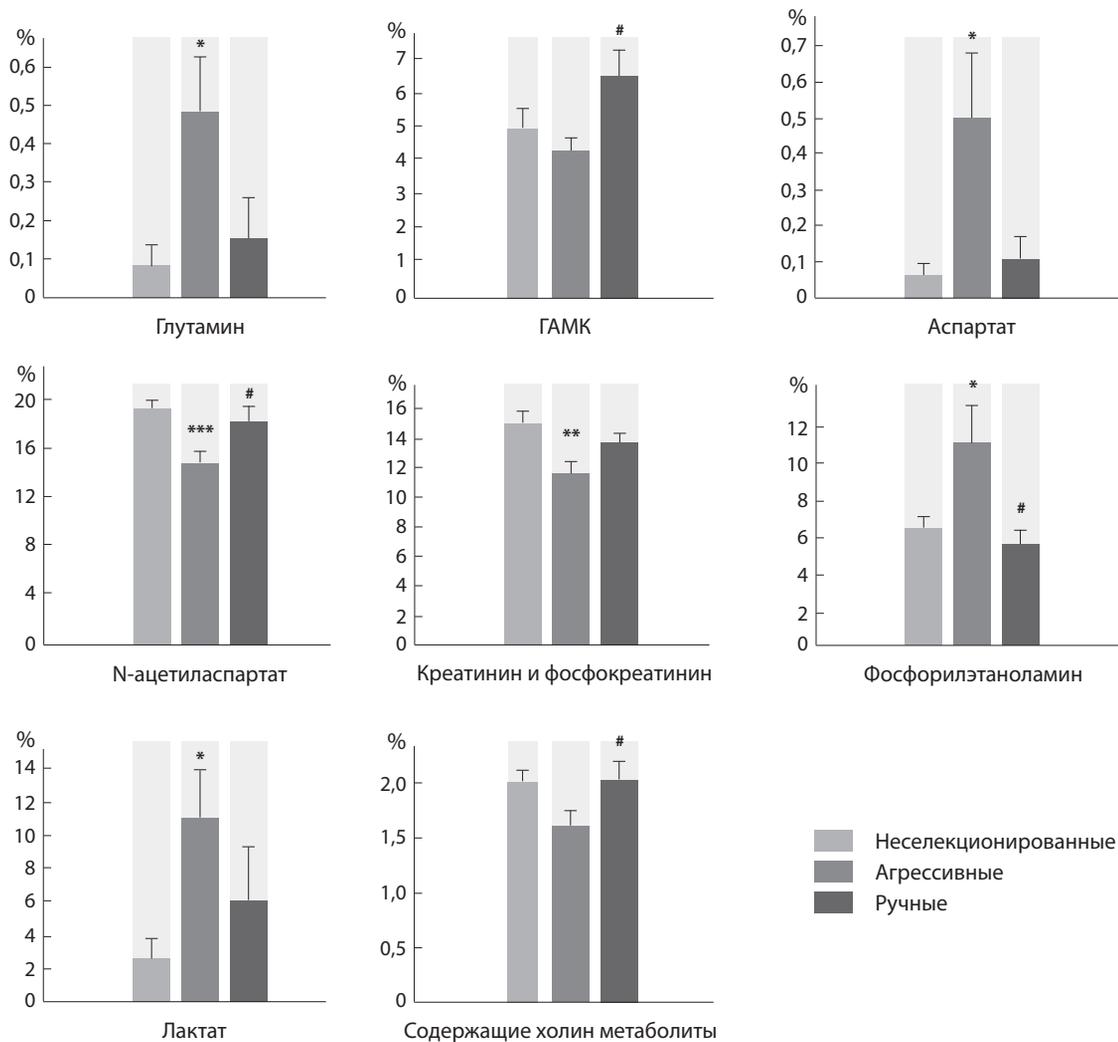


Рис. 3. Содержание основных нейрометаболитов в гиппокампе у крыс, селекционированных по поведению (в % от общего количества). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с неселекционированными; # $p < 0,05$ по сравнению с агрессивными.

жестокости методом ^1H МРС было показано понижение концентрации NAA и Кр+ФКр в префронтальной коре, а также отношения NAA/Кр+ФКр в миндалино-гиппокампальном комплексе, по сравнению с контрольными субъектами (Critchley et al., 2000). Причем между концентрацией NAA в префронтальной коре и частотой агрессивных проявлений отмечали достоверную корреляцию. Авторы полагают, что наблюдаемые изменения в исследуемых областях мозга у пациентов могут быть вызваны понижением плотности нейронов и нарушением регуляции фосфатного метаболизма. Возможно, это относится и к гиппокампу агрессивных крыс, у которых также отмечали пониженный процент NAA и Кр+ФКр относительно ручных и неселекционированных, хотя отношение NAA/Кр+ФКр в гиппокампе у крыс разного поведения не различалось.

В то же время в гиппокампе у субъектов с аутизмом, агрессивность которых оценивали по специальному вопросу, концентрации Кр+ФКр, а также холина были выше, чем у контрольных субъектов (Suzuki et al., 2010).

Поскольку холин входит в состав клеточных мембран и является компонентом фосфолипидного метаболизма, по его уровню судят о синтезе мембран и пролиферации клеток (Хоружик, 2007). Из полученных нами данных в гиппокампе у агрессивных крыс, наоборот, процент Кр+ФКр, и холина ниже, чем у неселекционируемых. В связи с этим можно предполагать существование различных нейробиологических механизмов проявления агрессивности или их видовых особенностей.

О смещенном фосфатном метаболизме в гиппокампе у агрессивных самцов свидетельствуют полученные нами данные по проценту фосфорилэтанолламина и Кр+ФКр, а также содержащих холин метаболитов, компонентов фосфолипидного метаболизма и клеточных мембран. Если проценты Кр+ФКр и содержащих холин компонентов минимальны у агрессивных животных по сравнению с ручными и неселекционированными, то процент фосфорилэтанолламина, наоборот, у первых максимальный.

У пациентов со спонтанными паническими приступами было показано, что визуальная стимуляция вызывает

более сильное повышение лактата/NAA в коре мозга, чем у контроля, что, по мнению авторов, может влиять на регуляцию системы возбуждения (Maddock et al., 2009). Другие исследователи у таких же пациентов отмечали однонаправленные изменения метаболитов в разных структурах мозга, а именно пониженный уровень ГАМК и повышенные уровни лактата и холина как в передней извилине коры, так и в базальных ганглиях, что может иметь существенное значение для патофизиологии этого заболевания (Ham et al., 2007). В гиппокампе у агрессивных крыс также обнаружено понижение уровня ГАМК по сравнению с ручными и повышение уровня лактата по сравнению с неселекционированными. Возможно, такие изменения характерны не только для гиппокампа и способны вызывать паническое поведение у агрессивных крыс, наблюдаемое, в частности, при тестировании «на перчатку» и в тесте Морриса, в отличие от ручных (Plyusnina et al., 2008). Более высокий уровень лактата в гиппокампе у агрессивных самцов, по сравнению с неселекционированными, может свидетельствовать о различиях в энергетическом метаболизме и регуляции возбуждения.

Известно, что существует связь между синтезом NAA в митохондриях нейронов и метаболизмом гликогена и глюкозы – основного источника энергии в мозге (Moreno et al., 2001), а также энергетическим метаболизмом, который ухудшается при понижении NAA (Signoretti et al., 2004). Подавление метаболизма глюкозы может вызывать в гиппокампе у мышей понижение не только NAA, но и ГАМК, содержащих холин метаболитов, а также повышение глутамина и глутамата (Moshkin et al., 2014). У агрессивных крыс также отмечается понижение NAA, ГАМК и повышение глутамина по сравнению с ручными и неселекционированными, поэтому можно думать, что при отборе на агрессивное поведение ухудшается энергетический метаболизм в гиппокампе. Такое предположение согласуется с данными, недавно полученными на пчелах и дрозофилах (Li-Buyarlay et al., 2014). Из них следует, что агрессия насекомых напрямую зависит от понижения энергетического метаболизма в нейронах мозга в результате подавления активности генов, связанных с процессом окислительного фосфорилирования, при ингибировании которого агрессивность усиливается, хотя первоначально авторами предполагалось, что для агрессии, наоборот, требуется больше энергии.

К тому же у агрессивных крыс повышено содержание лактата, выполняющего роль энергетического топлива, которое поставляется нейронам, для того чтобы поддерживать их работу в случае повышения активности мозга (Tang, 2014). Концентрация лактата в интерстиции зависит как от гликолитической продукции в астроцитах, так и от митохондриального потребления в нейронах (Barros, 2013). Согласно нейро-энергетической теории, синдром дефицита внимания/гиперактивности обусловлен энергетической недостаточностью вследствие нарушенного обеспечения нейронов лактатом (Killeen et al., 2013). С терапевтической целью предлагается с помощью норэпинефрина активировать глиальные адренорецепторы в активной области мозга, чтобы увеличить выброс лактата из астроцитов. В исследовании генетических основ антисоциального

поведения у пациентов с синдромом дефицита внимания найдена ассоциация между повышенной агрессивностью и геном катехол-О-метилтрансферазы (COMT), цитозольного фермента, катализирующего присоединение метильных групп к различным катехоламинам (Monuteaux et al., 2009; Hamshere et al., 2013). У детей с сопутствующей агрессией повышен риск синдрома дефицита внимания (Hamshere et al., 2013). Поскольку у агрессивных крыс концентрация лактата в гиппокампе повышена, по сравнению с ручными и неселекционированными, можно предполагать, что лактат у них медленнее поступает из астроцитов или хуже метаболизируется в нейронах, влияя на их энергетическую обеспеченность.

Таким образом, при длительном отборе крыс по поведению в двух направлениях отмечаются различия по содержанию ГАМК, NAA, фосфорилэтанолamina и содержащих холин компонентов в гиппокампе. Относительно неселекционированных крыс изменения в спектре метаболитов касаются только агрессивных животных: процент глутамина, аспартата и лактата у последних выше, а Кр + ФКр ниже, чем у контрольных.

Благодарности

Задачи проведенного исследования сформулированы в рамках бюджетного проекта № VI.53.2.4.

Магнитно-резонансная спектроскопия выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-45-00040); обработка данных при помощи Matlab, Inc проведена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-14-00221); селекция и сохранение использованных в исследовании линий крыс проведены при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований № 11-04-00653-а.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Гербек Ю.Э., Оськина И.Н., Гулевич Р.Г., Плюснина И.З. Влияние материнской метилобогатой диеты на экспрессию гена рецептора глюкокортикоидов в гиппокампе у крыс селектуемых по поведению. Цитол. и генет. 2010;44(2):45-52.
- Оськина И.Н., Гербек Ю.Э., Шихевич С.Г., Плюснина И.З., Гулевич Р.Г. Изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем при отборе животных на доместикационное поведение. Информационный вестник ВОГиС. 2008;12(1/2): 39-49.
- Плюснина И.З., Соловьева М.Ю. Внутривидовая межсамцовая агрессия у ручных и агрессивных серых крыс. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 2010;60(2):175-183.
- Хоруужик С.А. Магнитно-резонансная спектроскопия при опухолях головного мозга. Онкол. журн. 2007;3:51-62.
- Albert F.W., Shchepina O., Winter C., Römpler H., Teupser D., Palme R., Ceglarek U., Kratzsch J., Sohr R., Trut L.N., Thiery J., Morgenstern R., Plyusnina I.Z., Schöneberg T., Pääbo S. Phenotypic differences in behavior, physiology and neurochemistry between rats selected for tameness and for defensive aggression towards humans. *Horm. Behav.* 2008;5:413-421.
- Barros L.F. Metabolic signaling by lactate in the brain. *Trends Neurosci.* 2013;36(7):396-404. DOI: 10.1016/j.tins.2013.04.002
- Critchley H., Simmons A., Daly E., Russel A., van Amelsvoort T., Robertson D., Glover A., Murphy D. Prefrontal and medial temporal correlates of repetitive violence to self and other. *Biol. Psychiat.*

- 2000;47:928-934.
- Dingledine R., McBain C. Glutamate and Aspartate are Major Excitatory Transmitters in the Brain. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. Ed. G.J. Siegel, B.W. Agranoff, R.W. Albers, S.K. Fisher, M.D. Uhler. Philadelphia. 1999.
- Fish E.W., De Bold J.F., Miczek K.A. Aggressive behavior as a reinforcer in mice: activation by allopregnenalone. *Psychopharmacology*. 2002;13(3/4):459-466.
- Govindaraju V., Young K., Maudsley A.A. Proton NMR chemical shifts and coupling constant for brain metabolites. *NMR Biomed*. 2000;13:129-153.
- Gregg T.R., Siegel A. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2001;25(1):91-140.
- Ham B., Sung Y., Kim N., Kim S., Kim J., Kim D., Lee J., Kim J., Yoon S., Lyoo I. Decreased GABA levels in anterior cingulate and basal ganglia in medicated subjects with panic disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) study. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2007;31(2):403-411.
- Hamshere M., Stergiakouli E., Langley K., Martin J., Holmans P., Kent L., Owen M., Gill M., Thapar A., O'Donovan M., Craddock N. Shared polygenic contribution between childhood attention-deficit hyperactivity disorder and adult schizophrenia. *Brit. J. Psychiat.* 2013;203(2):107-111. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.117432
- Huang Y., Chen W., Li Y., Wu X., Shi X., Geng D. Effect of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate and choline levels in the hippocampus and thalamus of post-stroke depression patients: A study using ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Psychiat. Res.: Neuroimaging*. 2010;182:48-52. DOI: 10.1016/j.psychres.2009.11.009
- Jenkins B., Klivenyi P., Kustermann E., Andreassen O., Ferrante R., Rosen B., Beal M. Nonlinear decrease over time in N-acetyl aspartate levels in the absence of neuronal loss and increases in glutamine and glucose in transgenic Huntington's disease mice. *J. Neurochem*. 2000;74(5):2108-2119. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0742108.x
- Jinno S. Topographic differences in adult neurogenesis in the mouse hippocampus: a stereology-based study using endogenous markers. *Hippocampus*. 2011;21(5):467-480. DOI: 10.1002/hipo.20762
- Killeen P., Russel V., Sergeant J. A behavioral neuroenergetics theory of ADHD. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013;37(4):625-657. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.02.011
- Kohl C., Riccio O., Grosse J., Zanolletti O., Fournier C., Schmidt M.V., Sandi C. Hippocampal neuroligin-2 overexpression leads to reduced aggression and inhibited novelty reactivity in rats. *PLoS One*. 2013;8(2). DOI: 10.1371/journal.pone.0056871
- Li-Byarlay H., Rittschof C., Massey J., Pittendrigh B., Robinson G. Socially responsive effects of brain oxidative metabolism on aggression. *PNAS*. 2014;111(34):12533-12537. DOI: 10.1073/pnas.1412306111
- Lieving L.V., Cherek D.R., Lane S.D., Tcheremissine O.V., Nouvion S.O. Effect of acute tiagabine administration on aggressive responses of adult male parolees. *J. Psychopharmacol.* 2008;22(2):144-152.
- Maddock R., Buonocore M., Copeland L., Richards A. Elevated brain lactate responses to neural activation in panic disorder: a dynamic ¹H MRS study. *Mol. Psychiat.* 2009;14:537-545. DOI: 10.1038/sj.mp.4002137
- Moffett J., Ross B., Arun P., Madhavarao C., Nambodiri A. N-acetyl aspartate in the CNS: from neurodiagnostic to neurobiology. *Progr. Neurobiol.* 2007;81(2):89-131.
- Monuteaux M., Biederman J., Doyle A., Mick E., Faraone S. Genetic risk for conduct disorder symptom subtypes in an ADHD sample: specificity to aggressive symptoms. *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiat.* 2009;48(7):757-764. DOI: 10.1097/CHI.0b013e3181a5661b
- Moreno A., Ross B., Blum S. Direct determination of the N-acetyl-L-aspartate synthesis rate in the human brain by ¹³C MRS and [¹³C]glucose infusion. *J. Neurochem*. 2001;27(1):347-350. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00282.x
- Moshkin M.P., Akulov A.E., Petrovski D.V., Saik O.V., Petrovskiy E.D., Savelov A.A., Koptuyug I.V. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain metabolic shifts induced by acute administration of 2-deoxy-D-glucose and lipopolysaccharides. *NMR Biomed*. 2014;27(4):399-405. DOI: 10.1002/nbm.3074
- Naumenko E.V., Popova N.K., Nikulina E.M., Dygalo N.N., Shishkina G.T., Borodin P.M., Markel A.L. Behavior, adrenocortical activity, and brain monoamines in Norway rats selected for reduced aggressiveness towards man. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1989;33:85-91.
- Oberg J., Spenger C., Wang F., Andersson A., Westman E., Scoglund P., Sunneborn D., Norinder U., Klason T., Wahlund L., Lindberg M. Age related changes in brain metabolites observed by ¹H MRS in APP/PS1 mice. *Neurobiol. Aging*. 2008;29(9):1423-1433.
- Plyusnina I.Z., Oskina I.N. Behavioral and adrenocortical responses to open-field test in rats selected for reduced aggressiveness toward humans. *Physiol. Behav.* 1997;61(3):381-385.
- Plyusnina I.Z., Shchepina O., Oskina I., Trut L. Some features of learning in the Morris water test in rats selected for responses to humans. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2008;38(5):511-516. DOI: 10.1007/s11055-008-9010-9
- Plyusnina I.Z., Solov'eva M.Yu., Oskina I.N. Effect of domestication on aggression in gray rats. *Behav. Genet.* 2011;41(4):583-592.
- Raine A., Yang Y. Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2006;1(3):203-213.
- Signoretti S., Marmarou A., Tavazzi B., Dunbar J., Amorini A., Lazarino G., Vagnozzi R. The protective effect of cyclosporin upon N-acetyl aspartate and mitochondrial dysfunction following experimental diffuse traumatic brain injury. *J. Neurotraum.* 2004;21(9):1154-1167. DOI: 10.1089/neu.2004.21.1154
- Suzuki K., Nishimura K., Sugihara G., Nakamura K., Tsuchiya K.J., Matsumoto K., Takebayashi K., Isoda H., Sakahara H., Sugiyama T., Tsujii M., Takei N., Mori N. Metabolite alterations in the hippocampus of high-functioning adult subject with autism. *Intern. J. Neuropsychopharmacol.* 2010;13:529-534. DOI: 10.1017/S1461145709990952
- Tang F., Lane S., Korsak A., Paton J., Gourine A., Kasparov S., Teschemacher A. Lactate-mediated glia-neuronal signalling in the mammalian brain. *Nat. Communications*. 2014;5(3284). DOI: 10.1038/ncomms4284
- Tanti A., Belzung C. Neurogenesis along the septo-temporal axis of the hippocampus: are depression and the action of antidepressants region-specific? *Neurosci.* 2013;12(252):234-252.
- Veenema A.H., de Kloet E.R., de Wilde M.C., Roelofs A.J., Kawata M., Buwalda B., Neumann I.D., Koolhaas J.M., Lucassen P.J. Differential effects of stress on adult hippocampal cell proliferation in low and high aggressive mice. *J. Neuroendocrinol.* 2007;19:489-498. DOI: 10.1111/J.1365-2826.2007.01555.x
- Wintermantel T.M., Berger S., Greiner E.F., Schultz G. Evaluation of steroid receptor function by gene targeting in mice. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005;93(2-5):107-112.
- Yang Y., Glenn A.L., Raine A., Phil D. Brain abnormalities in antisocial individuals: implications for the law. *Behav. Sci. Law*. 2008;26:65-83. DOI: 10.1002/bsl.788